

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 209/18, 401/12, A61K 31/40	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/09946 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. März 1998 (12.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04474 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. August 1997 (16.08.97) (30) Prioritätsdaten: 196 36 150.8 6. September 1996 (06.09.96) DE (71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE). (72) Erfinder: LEBAUT, Guillaume; 5, rue de la Baugerie, F-44230 Saint-Sébastien-sur-Loire (FR). MENCIU, Cécilia; 11, rue du 4 septembre, F-44100 Nantes (FR). KUTSCHER, Bernhard; Stresemannstrasse 9, D-63477 Maintal 1 (DE). EMIG, Peter; Ludwig-Erhardstrasse 22, D-63486 Bruchköbel (DE). SZELENYI, Stefan; Haendelstrasse 32, D-90571 Schwaig (DE). BRUNE, Kay; Weiherackerweg 17, D-91080 Marloffstein (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SK, TR, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: N-SUBSTITUTED INDOL-3-GLYOXYLAMID WITH ANTI-ASTHMATIC, ANTIALLERGIC AND IMMUNOSUPPRESSIVE/IMMUNOMODULATING EFFECT (54) Bezeichnung: N-SUBSTITUIERTE INDOL-3-GLYOXYLAMIDE MIT ANTI-ASTHMATISCHER, ANTIALLERGISCHER UND IMMUNSUPPRESSIVER/IMMUNOMODULIERENDER WIRKUNG (57) Abstract <p>New N-substituted indol-2-glyoxylamids, the production method and the pharmaceutical application thereof are disclosed. The inventive compounds appear to have antiasthmatic, hypoallergenic and immunosuppressive/immunomodulating properties.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft neue N-substituierte Indol-3-glyoxylamide, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung. Die Verbindungen weisen antiasthmatische, antiallergische und immunsuppressive/immunomodulierende Wirkungen auf.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

N-substituierte Indol-3-glyoxylamide mit antiasthmatischer, antiallergischer und immunsuppressiver/immunmodulierender Wirkung

Beschreibung

Indol-3-glyoxylamide finden als pharmakodynamisch aktive Verbindungen und als Synthesebausteine in der pharmazeutischen Chemie eine vielfältige Verwendung.

In der Patentanmeldung NL 6502481 werden Verbindungen beschrieben, die über ein antiinflammatorisches und antipyretisches Wirkprofil und analgetische Aktivität verfügen.

In der britischen Anmeldung GB-PS 1 028 812 finden Derivate der Indolyl-3-glyoxylsäure und deren Amide Erwähnung als analgetisch, antikonsulsiv und β -adrenergisch wirksame Verbindungen.

G. Domschke et al. (Ber. 94, 2353 (1961)) beschreiben 3-Indolyl-glyoxylamide, die pharmakologisch nicht charakterisiert sind.

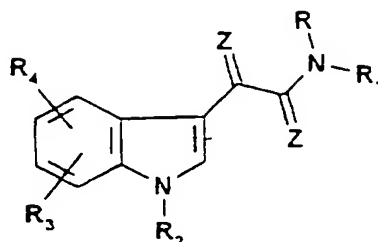
E. Walton et al. berichten in J.Med.Chem. 11,1252 (1968) über Indolyl-3-glyoxylsäure-Derivate, die inhibitorisch auf die Glycerophosphat-Dehydrogenase und Lactat-Dehydrogenase wirken.

In der Europäischen Patentschrift EP 0 675 110 A1 werden 1H-Indol-3-glyoxylsäureamide beschrieben, die als sPLA2-Inhibitoren profiliert werden und bei Behandlung des septischen Schocks, bei Pankreatitis, bei der Behandlung allergischer Rhinitis und rheumatischer Arthritis zur Anwendung kommen.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, neue Verbindungen aus der Indolyl-3-glyoxylsäure-Reihe zur Verfügung zu stellen, die antiasthmatische und immunmodulierende Wirkung besitzen.

Ferner werden die chemischen Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie pharmazeutische Verfahren zur Überführung der neuen Verbindungen in Arzneimittel und deren Zubereitungsformen beschrieben.

Der Gegenstand der Erfindung umfaßt Verbindungen der allgemeinen Formel I,

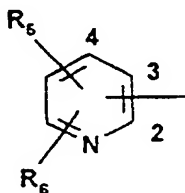


Formel I

wobei die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄ und Z folgende Bedeutung haben:

R= Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann. Dieser Phenylring kann seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluomethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)- Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzylgruppe substituiert sein.

R₁ kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino und mit der Carboxylgruppe bzw. der mit C₁-C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel II

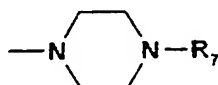


Formel II

bedeuten, wobei das Pyridin-Gerüst wahlweise an den Ringkohlenstoff-Atomen 2,3 und 4 gebunden ist und mit den Substituenten R₅ und R₆ substituiert sein kann. Die Reste R₅ und R₆ können gleich oder verschieden sein und die

Bedeutung (C₁-C₆)-Alkyl, sowie die Bedeutung (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl besitzen und ferner den Ethoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe Carboxyalkyloxy darstellen, bei dem die Alkylgruppe über 1-4 C-Atome verfügen kann.

- R₁ kann ferner ein 2-bzw. 4-Pyrimidinyl-Heterocyclus oder ein Pyridylmethyl-Rest, worin CH₂ in der 2-, 3-, 4-Stellung stehen kann, sein, wobei der 2-Pyrimidinyl-Ring ein- oder mehrfach mit der Methylgruppe substituiert sein kann, weiterhin das mit (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C₁-C₆)-Alkyl-amino-Rest substituierte 2-, 3- und 4- Chinolylgerüst bedeuten, eine 2-, 3- und 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des Pyridylmethyl- und Chinolylmethyl-Restes mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino und (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino substituiert sein können.
- R₁ kann weiterhin für den Fall, daß R Wasserstoff oder die Benzylgruppe bedeuten, der Säurerest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure sein, z.B. den α-Glycyl-, den α-Sarkosyl-, den α-Alanyl-, den α-Leucyl-, den α-iso-Leucyl-, den α-Seryl-, den α-Phenylalanyl-, den α-Histidyl-, den α-Prolyl-, den α-Arginyl-, den α-Lysyl-, den α-Asparagyl- und den α-Glutamyl-Rest darstellen, wobei die Aminogruppen der jeweiligen Aminosäuren ungeschützt vorliegen oder geschützt sein können. Als Schutzgruppe der Aminofunktion kommen der Carbobenzoxy-Rest (Z-Rest) und der tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) sowie die Acetylgruppe in Frage. Im Fall des für R₁ beanspruchten Asparagyl- und Glutamylrestes liegt die zweite, nicht gebundene Carboxylgruppe als freie Carboxylgruppe oder in Form eines Esters mit C₁-C₆-Alkanolen, z.B. als Methyl-, Ethyl- bzw. als tert.-Butylester vor. Weiterhin kann R₁ die Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten. R und R₁ können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinring der Formel III oder einen Homopiperazinring bilden, sofern R₁ eine Aminoalkylengruppe darstellt, bei dem



Formel III

R₇ einen Alkylrest darstellt, einen Phenyling bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion, mit

(C₁-C₆)-Alkylamino, der Benzhydrylgruppe und der Bis-p-fluorbenzylhydridgruppe substituiert sein kann.

R₂ kann Wasserstoff und die (C₁-C₆)-Alkyl-Gruppe bedeuten, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch Halogen und Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann. Die für R₂ geltende (C₁-C₆)-Alkyl-Gruppe kann ferner durch die 2-Chinolygruppe und das 2-,3- und 4-Pyridyl-Gerüst substituiert sein, die beide jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkylgruppen oder (C₁-C₄)-Alkoxygruppen substituiert sein können. R₂ steht ferner für den Aroyl-Rest, wobei der diesem Rest zugrundeliegende Arylteil den Phenylring darstellt, der ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann.

R₃ und R₄ können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen und Benzyloxy bedeuten. Weiterhin können R₃ und R₄ die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die (C₁-C₄)-mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe, und die (C₁-C₃)-Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder (C₁-C₃)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₃)-alkyl-Funktion bedeuten.

Z steht für O und S

Unter der Bezeichnung Alkyl-, Alkanol-, Alkoxy- oder Alkylaminogruppe sind für die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ regelmäßig sowohl „geradkettige“ als auch „verzweigte“ Alkylgruppen zu verstehen, wobei „geradkettige Alkylgruppen“ beispielsweise Reste wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl bedeuten können und „verzweigte Alkylgruppen“ beispielsweise Reste wie Isopropyl oder tert.-Butyl bezeichnen. Unter „Cycloalkyl“ sind Reste wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

Die Bezeichnung „Halogen“ steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Die Bezeichnung „Alkoxygruppe“ stellt Reste wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isopropoxy, Isobutoxy oder Pentoxy dar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Säureadditionssalze vorliegen, beispielsweise als Salze von Mineralsäuren, wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salze von organischen Säuren, wie beispielsweise Essigsäure, Milchsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure und Bernsteinsäure.

Sowohl die Verbindungen der Formel I als auch deren Salze sind biologisch aktiv. Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder als Salze mit einer physiologisch verträglichen Säure verabreicht werden.

Die Applikation kann peroral, parenteral, intravenös, transdermal oder inhalativ vorgenommen werden.

Weiterhin betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I oder deren Salz mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen.

Als Applikationsformen eignen sich beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen beziehungsweise Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbare Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine gute antiasthmatische, antiallergische und immunsuppressive/immunmodulierende Wirkung, beispielsweise bei Transplantationen und Krankheiten wie Psoriasis, rheumatoiden Erkrankungen und chronischer Polyarthrit, in den folgenden pharmakologischen Modellen:

Hemmung der „late phase“ - Eosinophilie in der BAL 24 Stunden nach Allergen-Challenge an Meerschweinchen

Männliche Meerschweinchen (200 - 250 g, Dunkin Hartley Shoe) wurden subcutan mit Ovalbumin (10 µg Ovalbumin + 1 mg Al(OH)₃) aktiv sensibilisiert und 2 Wochen später geboostert. Eine Woche nach dem Boostern mit Ovalbumin wurden die Tiere einer inhalativen Challenge mit Ovalbumin (0,5 %ige Lösung) für 20 - 30 Sekunden ausgesetzt. 24 Stunden später wurden die Tiere mittels einer Überdosis Urethan getötet, entblutet und mit 2 x 5 ml 0,9 %iger physiologischer Kochsalzlösung eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) durchgeführt.

Die Lavageflüssigkeit wurde gesammelt und 10 Minuten bei 400 g zentrifugiert, das Pellet in 1 ml 0,9 %iger physiologischer Kochsalzlösung suspendiert. Die Eosinophilen wurden nach Färbung mittels Becton Dickinson Testkit Nr. 5877 mikroskopisch in einer Neubauerkammer gezählt. Dieser Testkit enthält Phloxin B als selektiven Farbstoff für Eosinophile. Dabei wurde für jedes Tier die Eosinophilen in der BAL gezählt und als Eosinophile (Millionen/Tier) ausgedrückt. Für jede Gruppe wurden Mittelwert und Standardabweichung bestimmt. Die prozentuale Hemmung der Eosinophilie für die mit Testsubstanz behandelte Gruppe wurde nach folgender Formel berechnet:

$$(A - B) - (B - C) / (A - C) \times 100 = \% \text{ Hemmung}$$

dabei entsprechen A-Eosinophilen der unbehandelten Challenge-Gruppe, B-Eosinophilen der behandelten Gruppe und C-Eosinophilen der ungechallengten Kontrollgruppe.

Die Tiere wurden zur Vermeidung von Exitus 2 Stunden vor Allergen-Challenge mit einem Histamin H_1 -Antagonisten (Azelastin; 0,01 mg/kg p.o.) behandelt. Die Applikation der Testsubstanzen oder des Vehikels erfolgte 4 Stunden nach Allergen-Challenge. Die prozentuale Hemmung der Eosinophilie in der BAL wurde an Gruppen von 6 - 10 Tieren errechnet.

Tabelle: Hemmung der „late phase“ - Eosinophilie 24 h nach Allergen-Challenge an Meerschweinchen

Substanz	Dosis [mg/kg]	Applikation	n	% Hemmung
Cyclosporin A	5	i.p. + 4h	17	50,0
	10	i.p. + 4h	11	47,0
	30	p.o. + 4h	10	68,8
gemäß Bsp. 1	5	i.p. + 4h	10	27,8
	10	i.p. + 4h	10	55,4
	30	p.o. + 4h	9	56,1

Assays zur Bestimmung der Peptidylprolylisomerase (PPlase)-Aktivität und Hemmung

Die PPlase-Aktivität der Cyclophiline wurde enzymatisch nach Fischer et. al. (1984) gemessen. Nach Isomerisierung des Substrates durch die Peptidylprolylisomerase, ist dieses für Chymotrypsin zugänglich, das das Chromophor p-Nitroaniline spaltet. Für die Bestimmung der Hemmung der PPlase-Aktivität durch Substanz wurde rekombinantes humanes Cyp B verwendet. Die Interaktion von Cyp B mit einem potentiellen Inhibitor wurde wie folgt durchgeführt:

Eine bestimmte Konzentration gereinigten Cyp B wurde mit 1 μ M Substanz für 15 min inkubiert. Die PPlase-Reaktion wurde durch Zugabe der Substratlösung zum Reaktionsgemisch gestartet, das HEPES-Puffer, Chymotrypsin und entweder Test- oder Kontrollproben enthält. Unter diesen Bedingungen wurde eine Kinetik erster Ordnung erhalten mit einer Konstanten $K_{\text{beobachtet}} = K_0 + K_{\text{enz}}$, wobei K_0 die Spontanisomerisierung und K_{enz} die Geschwindigkeit der Isomerisierung der PPlase-Aktivität ist. Die Extinktionswerte, die der Menge des gespaltenen Chromophors entsprechen, wurden mit einem Beckman DU 70 Spektrophotometer bei einer konstanten Reaktionstemperatur von 10 °C gemessen.

Die beobachtete Restaktivität in Gegenwart verschiedener Substanzen wurde mit den nur mit Lösungsmittel behandelten Cyclophilinen verglichen. Die Ergebnisse wurden in % Restaktivität angegeben. Cyclosporin A (CsA) wurde als Referenzverbindung verwendet. Zusätzlich wurde die Hemmung der PPlase-Aktivität durch SDS-PAGE kontrolliert.

Kolorimetrisches Assay (auf dem MTT-Test basierend) für die nicht-radioaktive Quantifizierung der Zellproliferation und Überlebensfähigkeit

MTT wird für die quantitative Bestimmung der Zellproliferation und Aktivierung z. B. bei der Reaktion auf Wachstumsfaktoren und Cytokine wie IL-2 und IL-4 verwendet sowie für die Quantifizierung der antiproliferativen oder toxischen Wirkungen.

Der Assay basiert auf der Spaltung von gelbem Tetrazoliumsalz MTT zu purpurroten Formazankristallen durch metabolisch aktive Zellen.

Die Zellen, in einer 96 Loch-Gewebekulturplatte gezüchtet, werden mit gelber MTT-Lösung für ca. 4h inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit bilden sich purpurrote Formazansalz-kristalle. Diese Salzkristalle sind in wässrigen Lösungen unlöslich, können aber durch Zugabe von Lösungsvermittler und durch Inkubation der Platten über Nacht gelöst werden.

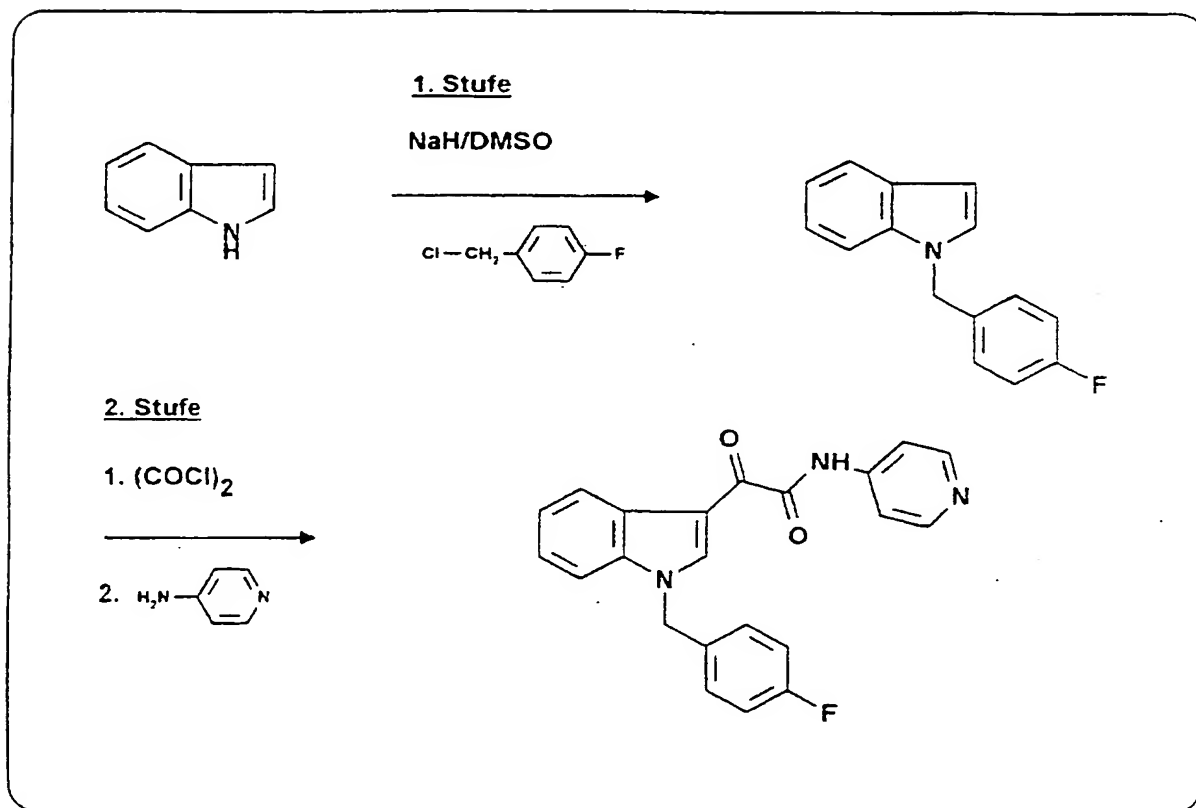
Das gelöste Formazanprodukt wird spektrophotometrisch unter Verwendung eines ELISA-Readers quantifiziert. Ein Anstieg der Zahl lebender Zellen resultiert in einem Anstieg der gesamtmetabolischen Aktivität in der Probe. Dieser Anstieg korreliert direkt mit der Menge der gebildeten purpurroten Formazankristalle, die durch die Absorption gemessen werden.

Substanz	Hemmung der PPlase-Aktivität [%]	Hemmung der CD3- induz. IL-2-Produktion [%]			Hemmung der Lymphoproliferation [%]		
Konz. [μ M]		0,1	1	10	0,1	1	10
gemäß Bsp. 1	80 - 100	34	72	95	18	39	61
Cyclosporin A	80 - 100	56	82	94	8	7	11

Die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in den folgenden Reaktionsschemata 1 und 2 sowie in allgemeinen Vorschriften beschrieben. Alle Verbindungen lassen sich wie beschrieben oder analog herstellen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind gemäß des folgenden Schemas 1 erhältlich, dargestellt am Aufbau der Verbindung Beispiel 1:

Schema 1



Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Schema 1:

1. Stufe:

Das Indol-Derivat, das unsubstituiert oder an C-2 oder im Phenylgerüst einfach oder mehrfach substituiert sein kann, wird in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylenchlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einer Dreihalskolben unter N_2 -Atmosphäre vorbereiteten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base,

wie beispielsweise Natriumhydrid, pulverisiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Dimethylaminopyridin oder Natriumamid in einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. Sodann, gibt man beispielsweise das gewünschte Alkyl-, Aryl- bzw. Heteroarylhalogenid gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators, wie z.B. Kupfer, zu und läßt einige Zeit, beispielsweise 30 Minuten bis 12 Stunden, nachreagieren und hält die Temperatur innerhalb eines Bereichs von 0°C bis 120°C, vorzugsweise zwischen 30°C bis 80°C, besonders zwischen 50°C und 65°C. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung in Wasser gegeben, die Lösung z.B. mit Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-tert.-butylether oder Tetrahydrofuran extrahiert und die jeweils erhaltene organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Man engt die organische Phase im Vakuum ein, kristallisiert den verbleibenden Rückstand durch Anreiben oder reinigt den öligen Rückstand durch Umkristallisation, Destillation oder durch Säulen- bzw. Flash-Chromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel dient beispielsweise ein Gemisch aus Dichlormethan und Diethylether im Verhältnis 8:2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol im Verhältnis 9:1 (Vol/Vol).

2. Stufe

Das nach obenstehender Vorschrift der 1. Stufe erhaltene N-substituierte Indol wird unter Stickstoffatmosphäre in einem aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Xylol, Methylenchlorid oder Chloroform gelöst und zu einer unter Stickstoff-Atmosphäre bereiteten Lösung einer einfach molaren bis zu 60-prozentig überschüssigen Menge Oxalylchlorid in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel, wie z.B. in Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Xylol, Methylenchlorid oder Chloroform gegeben, wobei die Temperatur zwischen -5°C und 20°C gehalten wird. Man erhitzt sodann die Reaktionslösung bei einer Temperatur zwischen 10°C und 130°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 80°C, besonders zwischen 30°C und 50°C für einen Zeitraum von 30 Minuten bis zu 5 Stunden und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Der verbleibende Rückstand des auf diese Weise gebildeten „Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids“ wird in einem aprotischen Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Toluol oder auch in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid gelöst, auf eine Temperatur zwischen 10°C und -15°C, vorzugsweise zwischen -5°C und 0°C, gekühlt und in Gegenwart eines Säurefängers mit einer Lösung des primären oder sekundären Amins in einem Verdünnungsmittel versetzt.

II

Als Verdünnungsmittel kommen die oben zur Auflösung des Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulverisiertes Kaliumhydroxid sowie überschüssiges, zur Reaktion eingesetztes, primäres oder sekundäres Amin Verwendung. Die Reaktion findet bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C, vorzugsweise bei 20-80°C besonders zwischen 40°C und 60°C statt. Nach 1-3 stündiger Reaktionszeit und 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Hydrochlorid des Säurefängers filtriert, das Filtrat i.Vak. eingengt und der Rückstand aus einem organischen Lösungsmittel umkristallisiert oder durch Säulenchromatographie über Kieselgel oder Aluminiumoxid gereinigt. Als Laufmittel findet z.B. ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol-(95:5, Vol/Vol) Verwendung.

Ausführungsbeispiele

Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 und 2, denen das Syntheschema 1 zugrundeliegt, wurden folgende Verbindungen synthetisiert, die unter Angabe der jeweiligen chemischen Bezeichnung aus der nachfolgenden Übersicht hervorgehen. In der sich anschließenden Tabelle 1 sind aus der allgemeinen Formel 1 und den Substituenten R₁-R₄ und Z die Strukturen dieser Verbindungen und ihre Schmelzpunkte zu ersehen:

Beispiel 1

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid

1. Stufe

1-(4-Fluorbenzyl)-indol

In eine Mischung von 2,64 g Natriumhydrid (0,11 Mol, Mineralölsuspension) in 100 ml Dimethylsulfoxid wird eine Lösung von 11,72 g (0,1 Mol) Indol in 50 ml Dimethylsulfoxid gegeben. Man erhitzt 1,5 Stunden auf 60°C, läßt danach abkühlen und tropft 15,9 g (0,11 Mol) 4-Fluorbenzylchlorid zu. Die Lösung wird auf 60°C erwärmt, über Nacht stehengelassen und sodann unter Rühren in 400 ml Wasser gegossen. Man extrahiert mehrmals mit insgesamt 150 ml Methylenchlorid, trocknet die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat, filtriert und engt das Filtrat i.Vak. ein. Der Rückstand wird i. Hochvakuum destilliert: 21,0 g (96% d.Th.)

Sdp. (0,5mm): 140°C

2. StufeN-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl] glyoxylamid

Zu einer Lösung von 2,25 ml Oxalylchlorid in 25 ml Ether wird bei 0°C und unter N₂ tropfenweise eine Lösung von 4,75 g (21,1 mMol) 1-(4-Fluorbenzyl)-indol in 25 ml Ether gegeben. Man erhitzt 2 Stunden zum Rückfluß und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Sodann wurden zum Rückstand 50 ml Tetrahydrofuran zugefügt, die Lösung auf -5°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 4,66 g (49,5 mMol) 4-Aminopyridin in 200 ml THF versetzt. Man erhitzt 3 Stunden zum Rückfluß und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das 4-Aminopyridin Hydrochlorid wird abgesaugt, der Niederschlag mit THF gewaschen, das Filtrat i. Vak.eingeengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 7,09 g (90% d.Th.)

Schmelzpunkt: 225-226°C

Elementaranalyse:

ber.	C	70,77	H	4,32	N	11,25
gef.	C	71,09	H	4,36	N	11,26

Beispiel 2 N-(Pyridin-4-yl)-(1-methyl-indol-3-yl) glyoxylamid

Beispiel 3 N-(Pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 4 N-(Pyridin-3-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

Beispiel 5 N-(Pyridin-3-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 6 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 7 N-(4-Nitrophenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

- Beispiel 8 N-(2-Chlorpyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 9 N-(Pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid
- Beispiel 10 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 11 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 12 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 13 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
-
- Beispiel 14 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 15 N-(Pyridin-2-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 16 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 17 (4-Phenyl-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 18 N-(Pyridin-2-yl)-(1-benzyl-indol-3-yl)-glyoxylamid
- Beispiel 19 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 20 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 21 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-cyclopentylloxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 22 4-(Pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 23 N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-(allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
- Beispiel 24 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-indol-3-yl]-glyoxylamid

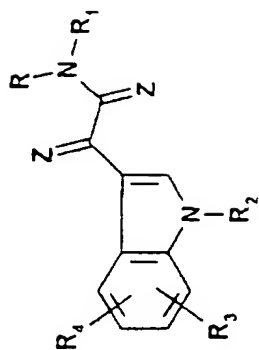
BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

14

Beispiel 25 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 26 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-methyl-indol-3-yl]-glyoxylamid



Formel I

Beispiel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
Bsp. 1	H			H	H	O	225-6°C
Bsp. 2	H		CH ₃	H	H	O	176°C
Bsp. 3	H			H	H	O	173°C
Bsp. 4	H			H	H	O	140°C
Bsp. 5	H			H	H	O	185°C

Tabelle 1: Neue Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 1

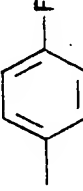
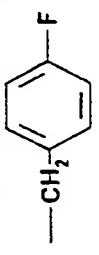
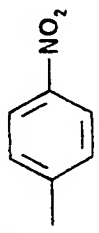
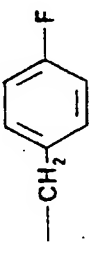
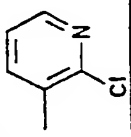
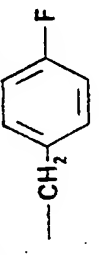
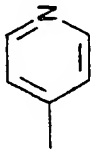
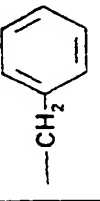
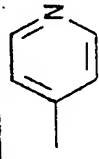
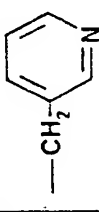
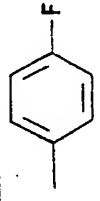
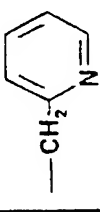
Beispiel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
Bsp. 6	H			H	H	O	199°C
Bsp. 7	H			H	H	O	>250°C
Bsp. 8	H			H	H	O	149°C
Bsp. 9	H			H	H	O	178-180°C
Bsp. 10	H			H	H	O	179°C
Bsp. 11	H			H	H	O	132°C

Tabelle 1 : Neue Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 1

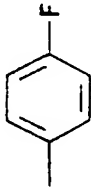
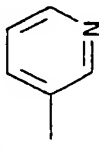
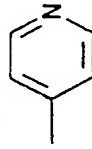
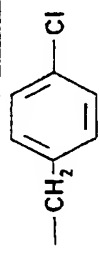
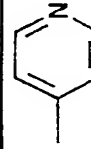
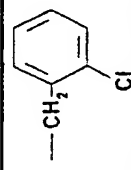
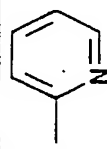
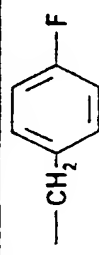
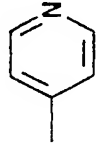
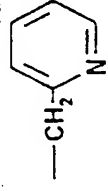
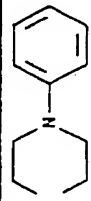
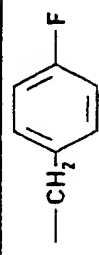
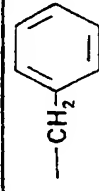
Beispiel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
Bsp. 12	H			H	H	O	144°C
Bsp. 13	H			H	H	O	234°C
Bsp. 14	H			H	H	O	184°C
Bsp. 15	H			H	H	O	141°C
Bsp. 16	H			H	H	O	202°C
Bsp. 17	R+R ₁ zusam.			H	H	O	115°C
Bsp. 18	H			H	H	O	112-3°C

Tabelle 1: Neue Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 1

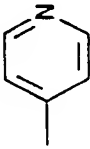
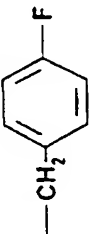
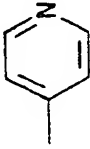
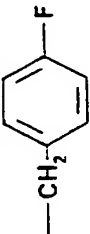
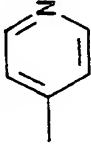


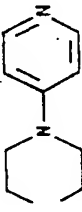

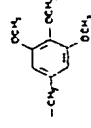

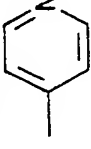
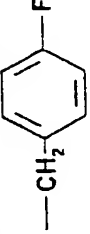
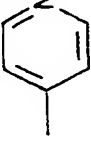

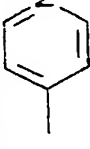
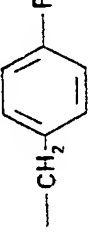


Beispiel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
Bsp. 19	H			6-NHCOOEt	H	O	>250°C
Bsp. 20	H			5-NHCOOEt	H	O	183°C
Bsp. 21	H			6-NHCOO- 	H	O	Ölig
Bsp. 22	R+R ₁ zusam.			H	H	O	160-62°C
Bsp. 23	 -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH=O 			5-OCCH ₃	H	O	139-141°C
Bsp. 24	H			5-OH	H	O	188°C
Bsp. 25	H			5-CH ₂ -NHCOOEt	H	O	>250°C
Bsp. 26	H			5-CH ₂ -NHCOOEt	H	O	175-176°C

Tabelle 1: Neue Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 1

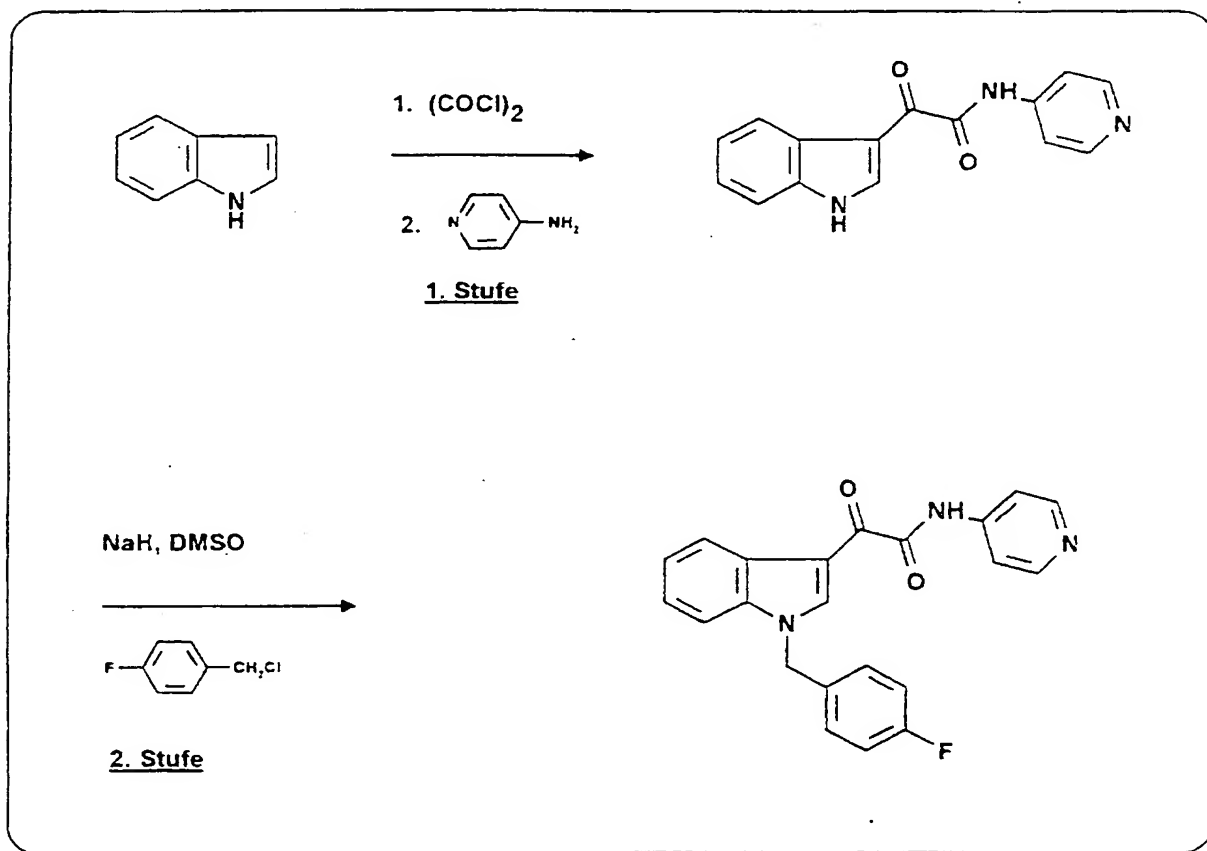
19

Ausgangsstufen für die nach Syntheschema 1 hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel 1, die aus Tabelle 1 hervorgehen.

Für die Syntheseendstufen der Beispiele 1 bis 22 und 24 bis 26 sind alle Vorstufen käuflich.

Weiterhin sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch nach dem Syntheseweg des Schemas 2 erhältlich, dargestellt am Aufbau der Verbindung Beispiel 27:

Schema 2



Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Schema 2

1. Stufe:

Zu einer unter Stickstoffatmosphäre bereiteten Lösung einer einfach molaren bis zu 60% überschüssigen Menge Oxalylchlorid in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel, wie z.B. in Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch Dichlormethan, wird bei einer Temperatur zwischen -5°C und +5°C tropfenweise das in einem Lösungsmittel, wie z.B. oben für Oxalylchlorid angegeben, gelöste Indol-Derivat, das unsubstituiert oder an C-2 bzw. im Phenylring substituiert sein kann, zugegeben. Man erhitzt sodann die Reaktionslösung für 1 bis zu 5 Stunden auf eine Temperatur zwischen 10°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 80°C, besonders zwischen 30°C und 60°C und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Der verbleibende Rückstand des (Indol-3-yl) glyoxylsäurechlorids wird in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Toluol oder auch in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid gelöst bzw. suspendiert, auf eine Temperatur zwischen -10°C und +10°C, vorzugsweise auf -5°C bis 0°C gekühlt und in Gegenwart eines Säurefängers mit einer Lösung des primären oder sekundären Amins in einem Verdünnungsmittel versetzt. Als Verdünnungsmittel kommen die zur Auflösung des „Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids“ verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulverisiertes Kaliumhydroxid sowie überschüssiges, zur Reaktion eingesetztes primäres oder sekundäres Amin Verwendung. Die Reaktion findet bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C, vorzugsweise bei 20-80°C, besonders zwischen 40°C und 60°C statt. Nach 1-4-stündiger Reaktionszeit und 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird filtriert, der Niederschlag mit Wasser digeriert, abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Man reinigt die gewünschte Verbindung durch Umkristallisation in einem organischen Lösungsmittel oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel findet z.B. ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol (10:1, vol/vol) Verwendung.

2. Stufe

Das nach obenstehender Vorschrift der 1. Stufe erhaltene „Indol-3-yl-glyoxylamid“ wird in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie z.B. in Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid,

N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylenchlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einem Dreihalskolben unter N₂-Atmosphäre vorbereiten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base, wie z.B. Natriumhydrid, pulverisiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Dimethylaminopyridin oder Natriumamid in einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. Sodann gibt man das gewünschte Alkyl-, Aryl- bzw. Heteroarylhalogenid entweder unverdünnt oder in einem Verdünnungsmittel, das z.B. auch zur Lösung des „Indol-3-yl-glyoxylamids“ verwendet wurde, gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators, wie z.B. Kupfer, zu und läßt einige Zeit, z.B. 30 Minuten bis 12 Stunden, reagieren und hält die Temperatur innerhalb eines Bereichs zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 30°C und 80°C, besonders zwischen 50 und 70°C. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben, die Lösung z.B. mit Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran bzw. n-Butanol extrahiert und die jeweils erhaltene organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Man engt die organische Phase im Vakuum ein, kristallisiert den verbleibenden Rückstand durch Anreiben bzw. reinigt den öligen Rückstand durch Destillation oder durch Säulen- bzw. Flashchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel dient beispielsweise ein Gemisch aus Methylenchlorid und Diethylether im Verhältnis 8:2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Methylenchlorid und Ethanol im Verhältnis 9:1 (V/V)

Ausführungsbeispiele

Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 und 2, denen das Syntheschema 2 zugrundeliegt, wurden Verbindungen synthetisiert, die auch schon gemäß des Synthesablaufs des Reaktionsschemas 1 dargestellt wurden und aus Tabelle 1 hervorgehen. Die diesbezüglichen Vorstufen dieser Verbindungen sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Beispiel 27

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid

(Endstufe, mit Beispiel 1 identisch)

1. Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

Zu einer Lösung von 9 ml Oxalylchlorid in 100 ml wasserfreiem Ether wird tropfenweise bei 0°C eine Lösung von 10 g (85.3 mMol) Indol in 100 ml Ether zugegeben. Man hält das Gemisch 3 Stunden unter Rückfluß. Sodann wird bei -5°C eine Suspension von 12 g (127,9 mMol) 4-Aminopyridin in 500 ml Tetrahydrofuran zugetropft, das Reaktionsgemisch unter Rühren 3 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Man filtrierte, behandelte den Niederschlag mit Wasser und reinigte die getrocknete Verbindung über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60, Fa. Merck AG, Darmstadt) unter Anwendung des Elutionsmittels Methylenchlorid/Ethanol (10:1,v/v).

Ausbeute: 9,8g (43,3% d.Th.)

Fp.: ab 250 °C

2. Stufe:

N-(Pyridin-4-yl)-[1-[4-fluorbenzyl]-indol-3-yl]glyoxylamid

Das nach der 1. Stufe erhaltene N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid wird gemäß der „Benzilyierungsvorschrift“ (Seite 11) mit 4-Fluorbenzylchlorid umgesetzt und die erhaltene Verbindung isoliert.

Ausbeute: 41% d.Th.

Schmp.: 224-225°C

<u>Elementaranalyse:</u>	Ber. C 70,77	H 4,32	N 11,25
	Gef. C 70,98	H 4,40	N 11,49

Beispiel 28 N-(4-Nitrophenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
(Endstufe, mit Beispiel 7 identisch)

Beispiel 29 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
(Endstufe, mit Beispiel 6 identisch)

Beispiel 30 N-(Pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid
(Endstufe, mit Beispiel 3 identisch)

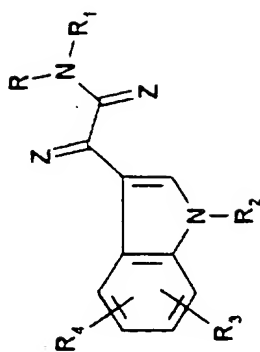
Nach dem vorliegenden Schema 2 wurden die folgenden Vorstufen (1. Stufe des Reaktionsschemas 2, Tabelle 2) erhalten.

Beispiel 31 N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

Beispiel 32 N-(4-Nitrophenyl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

Beispiel 33 N-(4-Fluorphenyl)-(indol-3-yl)glyoxyamid

Beispiel 34 N-(Pyridin-3-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid



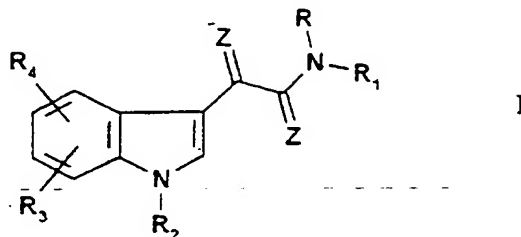
Formel I

Beispiel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
Bsp. 31	H		H	H	H	O	>250°C
Bsp. 32	H		H	H	H	O	>250°C
Bsp. 33	H		H	H	H	O	233-5°C
Bsp. 34	H		H	H	H	O	235°C

Tabelle 2 : Neue Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 2

Patentansprüche

1. N-substituierte Indol-3-glyoxylamide der Formel I

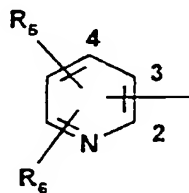


sowie deren Säureadditionssalze,

wobei die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄ und Z folgende Bedeutung haben:

R= Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benylgruppe substituiert sein kann,

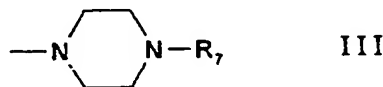
R₁ kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl-amino und mit der Carboxylgruppe bzw. der mit C₁-C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel II



bedeuten, wobei das Pyridin-Gerüst wahlweise an den Ringkohlenstoff-Atomen 2,3 und 4 gebunden ist und mit den Substituenten R_5 und R_6 substituiert sein kann, wobei die Reste R_5 und R_6 gleich oder verschieden sein können und die Bedeutung (C_1-C_6) -Alkyl, sowie die Bedeutung (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl besitzen und ferner den Ethoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe Carboxyalkyloxy darstellen, bei dem die Alkylgruppe über 1-4 C-Atome verfügen kann,

R_1 kann ferner ein 2-bzw. 4-Pyrimidinyl-Heterocyclus oder ein Pyridylmethyl-Rest, worin CH_2 in der 2-,3-, 4-Stellung stehen kann, sein, wobei der 2-Pyrimidinyl-Ring ein- oder mehrfach mit der Methylgruppe substituiert sein kann, weiterhin das mit (C_1-C_6) -Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C_1-C_6) -Alkyl-amino-Rest substituierte 2-,3- und 4- Chinolylgerüst bedeuten, eine 2-,3- und 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des Pyridylmethyl- und Chinolylmethyl-Restes mit (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Nitro, Amino und (C_1-C_6) -Alkoxycarbonylamino substituiert sein können,

R_1 kann weiterhin für den Fall, daß R Wasserstoff oder die Benzylgruppe bedeuten, der Säurerest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure sein, z.B. den α -Glycyl-, den α -Sarkosyl-, den α -Alanyl-, den α -Leucyl-, den α -iso-Leucyl-, den α -Seryl-, den α -Phenylalanyl-, den α -Histidyl-, den α -Prolyl-, den α -Arginyl-, den α -Lysyl-, den α -Asparagyl- und den α -Glutamyl-Rest darstellen, wobei die Amino-gruppen der jeweiligen Aminosäuren ungeschützt vorliegen oder geschützt sein können und als Schutzgruppe der Aminofunktion der Carbobenzoxy-Rest (Z-Rest) und der tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) sowie die Acetylgruppe in Frage kommen und im Fall des für R_1 beanspruchten Asparagyl- und Glutamylrestes die zweite, nicht gebundene Carboxylgruppe als freie Carboxylgruppe oder in Form eines Esters mit C_1-C_6 -Alkanolen, z.B. als Methyl-, Ethyl- bzw. als tert.- Butylester vorliegt, weiterhin kann R_1 die Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten, R und R_1 können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinring der Formel III oder einen Homopiperazinring bilden, sofern R_1 eine Aminoalkylengruppe darstellt, bei dem



R₇ einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion, mit (C₁-C₆)-Alkylamino, der Benzhydrylgruppe und der Bis-p-fluorbenzylhydridylgruppe substituiert sein kann,

R₂ kann Wasserstoff und die (C₁-C₆)-Alkyl-Gruppe bedeuten, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch Halogen und Phenyl substituiert und das Phenyl seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann, ferner kann die für R₂ geltende (C₁-C₆)-Alkyl-Gruppe durch die 2-Chinolygruppe und das 2-,3- und 4-Pyridyl-Gerüst substituiert sein, die beide jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkylgruppen oder (C₁-C₄)-Alkoxygruppen substituiert sein können, ferner steht R₂ auch für den Aroyl-Rest, wobei der diesem Rest zugrundeliegende Arylteil den Phenylring darstellt, der ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen, mit C₁-C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann,

R₃ und R₄ können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen und Benzyloxy, weiterhin die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die (C₁-C₄)-mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe, die (C₁-C₃)-Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder (C₁-C₃)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₃)-alkyl-Funktion bedeuten,

Z kann für O und S stehen,

und wobei unter der Bezeichnung Alkyl-, Alkanol-, Alkoxy- oder Alkylaminogruppe für die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ regelmäßig sowohl „geradkettige“ als auch „verzweigte“ Alkylgruppen zu verstehen sind, wobei „geradkettige Alkylgruppen“ beispielsweise Reste wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl bedeuten können und „verzweigte Alkylgruppen“ beispielsweise Reste wie Isopropyl oder tert.-Butyl bezeichnen und unter „Cycloalkyl“ Reste wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen sind,

außerdem die Bezeichnung „Halogen“ für Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht und die Bezeichnung „Alkoxygruppe“ Reste wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isopropoxy, Isobutoxy oder Pentoxy darstellt.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-(1-methyl-indol-3-yl)- glyoxylamid

N-(Pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-3-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

N-(Pyridin-3-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(4-Fluorphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(4-Nitrophenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(2-Chlorpyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(4-Fluorphenyl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(4-Fluorphenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-2-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-2-yl)-(1-benzyl-indol-3-yl)-glyoxylamid

4-(Pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-cyclopentylloxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-(allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-indol-3-yl]-glyoxylamid

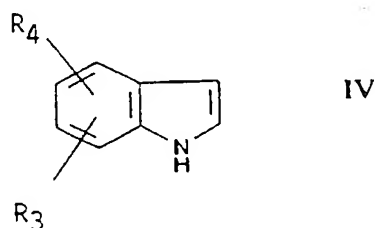
N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-methyl-indol-3-yl]-glyoxylamid

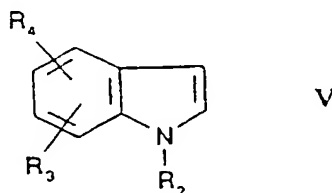
3. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 und 2 zur Herstellung eines Arzneimittels.
4. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 3 allein oder in Kombination untereinander zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiasthmatischer, antiallergischer und immunsuppressiver/immunmodulierender Wirkung für Transplantation und Krankheiten wie beispielsweise Psoriasis, rheumatoide Erkrankungen und chronische Polyarthritis.
5. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 2 neben üblichen Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen.

6. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 2 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form bringt.
7. Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen beziehungsweise Ampullen, Suppositorien, Pflastern, inhalativ einsetzbaren Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben.
8. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Indol-3-glyoxylamiden der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2, worin R, R₁, R₂, R₃, R₄ und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein Indolderivat der Formel IV



worin R₃ und R₄ die genannte Bedeutung haben, in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel einer suspendierten Base zufügt, mit einer reaktiven Verbindung, die den Rest R₂ trägt und wobei R₂ die genannte Bedeutung hat, umsetzt, das 1-Indol-Derivat der Formel V



worin R₂, R₃ und R₄ die genannte Bedeutung haben, in einem aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel mit einer reaktiven Verbindung der Formel VI



worin Z die Bedeutung Sauerstoff hat und Hal ein Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, und danach mit einem primären oder sekundären Amin der Formel VII

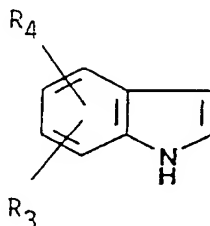


VII

worin R und R₁ die genannte Bedeutung haben, in einem aprotischen oder dipolar aprotischen Lösungsmittel umgesetzt und die Zielverbindung der Formel I isoliert,

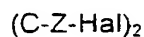
oder

b) ein Indolderivat der Formel IV



IV

worin R₃ und R₄ die genannte Bedeutung haben, in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel mit einer reaktiven Verbindung der Formel VI



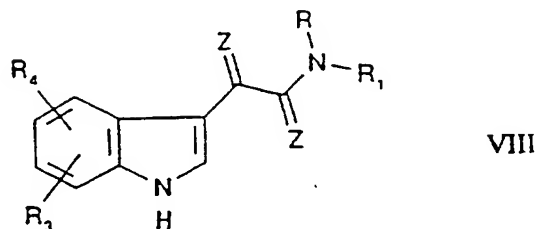
VI

worin Z die Bedeutung Sauerstoff hat und Hal ein Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, und danach in einem aprotischen oder dipolar aprotischen Lösungsmittel mit einem primären oder sekundären Amin der Formel VII



VII

worin R und R₁ die genannte Bedeutung haben, umgesetzt und danach das 3-Indolderivat der Formel VIII



worin R, R₁, R₃, R₄ und Z die genannte Bedeutung haben, in einem protischen, dipolar, aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel in Anwesenheit einer suspendierten Base mit einer reaktiven Verbindung, die den Rest R₂ trägt und wobei R₂ die genannte Bedeutung hat, umgesetzt und die Zielverbindung der Formel I isoliert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/04474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D209/18 C07D401/12 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 675 110 A (ELI LILLY AND COMPANY) 4 October 1995 cited in the application see the whole document ---	1,3
A	FR 2 689 888 A (RHONE-POULENC RORER S.A) 15 October 1993 see the whole document ---	1,3
A	DE 15 95 924 A (MERCK & CO. INC.) 12 February 1970 see the whole document & NL 6 502 481 A cited in the application --- -/-	1,3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 1997

Date of mailing of the international search report

07.01.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Pat. Application No.
PCT/EP 97/04474

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 028 812 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 11 May 1966 cited in the application see the whole document -----	1,3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interr. Application No

PCT/EP 97/04474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 675110 A	04-10-95	AU 1621795 A	12-10-95
		BR 9501404 A	05-03-96
		CA 2146097 A	02-10-95
		CN 1114310 A	03-01-96
		CZ 9500822 A	13-12-95
		FI 951553 A	02-10-95
		HU 72048 A	28-03-96
		JP 7285933 A	31-10-95
		NO 951252 A	02-10-95
		NZ 270848 A	26-05-97
		PL 307951 A	02-10-95
		US 5654326 A	05-08-97
FR 2689888 A	15-10-93	AU 667214 B	14-03-96
		AU 3956593 A	18-11-93
		CZ 9402482 A	15-11-95
		EP 0635003 A	25-01-95
		FI 944729 A	07-10-94
		WO 9321155 A	28-10-93
		HU 71354 A	28-11-95
		IL 105255 A	18-02-97
		JP 7505410 T	15-06-95
		MX 9301986 A	31-05-94
		NO 943692 A	03-10-94
		NZ 251730 A	28-08-95
		PL 172754 B	28-11-97
		SK 122094 A	10-05-95
		US 5484804 A	16-01-96
		ZA 9302527 A	08-11-93
DE 1595924 A	12-02-70	FR 1460528 A	08-02-67
		GB 1089071 A	
		NL 6502481 A	30-08-65
		US 3351630 A	07-11-67
GB 1028812 A		NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 97/04474

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D209/18 C07D401/12 A61K31/40

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 675 110 A (ELI LILLY AND COMPANY) 4.Oktober 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,3
A	FR 2 689 888 A (RHONE-POULENC RORER S.A.) 15.Oktober 1993 siehe das ganze Dokument ---	1,3
A	DE 15 95 924 A (MERCK & CO. INC.) 12.Februar 1970 siehe das ganze Dokument & NL 6 502 481 A in der Anmeldung erwähnt ---	1,3
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19.Dezember 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07.01.98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kyriakakou, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 97/04474

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>GB 1 028 812 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 11.Mai 1966 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----</p>	1,3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. des Aktenzeichens

PCT/EP 97/04474

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 675110 A	04-10-95	AU 1621795 A	12-10-95
		BR 9501404 A	05-03-96
		CA 2146097 A	02-10-95
		CN 1114310 A	03-01-96
		CZ 9500822 A	13-12-95
		FI 951553 A	02-10-95
		HU 72048 A	28-03-96
		JP 7285933 A	31-10-95
		NO 951252 A	02-10-95
		NZ 270848 A	26-05-97
		PL 307951 A	02-10-95
		US 5654326 A	05-08-97
<hr/>			
FR 2689888 A	15-10-93	AU 667214 B	14-03-96
		AU 3956593 A	18-11-93
		CZ 9402482 A	15-11-95
		EP 0635003 A	25-01-95
		FI 944729 A	07-10-94
		WO 9321155 A	28-10-93
		HU 71354 A	28-11-95
		IL 105255 A	18-02-97
		JP 7505410 T	15-06-95
		MX 9301986 A	31-05-94
		NO 943692 A	03-10-94
		NZ 251730 A	28-08-95
		PL 172754 B	28-11-97
		SK 122094 A	10-05-95
		US 5484804 A	16-01-96
		ZA 9302527 A	08-11-93
<hr/>			
DE 1595924 A	12-02-70	FR 1460528 A	08-02-67
		GB 1089071 A	
		NL 6502481 A	30-08-65
		US 3351630 A	07-11-67
<hr/>			
GB 1028812 A		KEINE	
<hr/>			